



Organon Mexicana SA de CV

Información para prescribir Amplia

LIVIAL[®] **Tibolona** **Tabletas**

1. NOMBRE COMERCIAL: LIVIAL[®]

2. NOMBRE GENERICO: Tibolona

3. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Tabletas

Cada tableta contiene:

Tibolona	2.5 mg
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Tratamiento de los síntomas causados por la menopausia natural o artificial.
Prevención de osteoporosis en estados de deficiencia estrogénica.

5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:

Farmacodinamia:

Luego de la administración oral, la tibolona se metaboliza rápidamente en tres compuestos, los cuales contribuyen al perfil farmacodinámico de LIVIAL. La tibolona tiene actividades estrogénicas, progestagénicas y androgénicas. Dos de los metabolitos (3α -OH-tibolona y 3β -OH-tibolona) tienen actividad estrogénica, mientras que el tercer metabolito (isómero $\Delta 4$ de la tibolona) tiene actividades progestagénicas y androgénicas. Debido a las actividades combinadas de la tibolona y sus metabolitos, LIVIAL ejerce varios efectos tejido específicos como se describe a continuación.

Síntomas vasomotores

LIVIAL tiene efectos estrogénicos sobre los síntomas vasomotores (bochornos y sudoración). Dos estudios fundamentales controlados con placebo, que incluyeron 1171 mujeres posmenopáusicas en total, demuestran que el tratamiento con LIVIAL reduce la frecuencia y la severidad de los síntomas vasomotores. Los estudios comparativos revelan que la eficacia clínica de LIVIAL es, en general, similar a la observada para la THR (Terapia Hormonal de Reemplazo) convencional. A diferencia de LIVIAL y la THR convencional, se ha informado que los SERMs (preparados usados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis) inducen síntomas vasomotores.

Atrofia vaginal

Debido a su efecto estrogénico específico en la vagina, LIVIAL tiene efectos favorables sobre los síntomas relacionados con la atrofia vaginal, como sequedad vaginal y dispareunia. Su eficacia clínica es similar al de la THR convencional, mientras que los SERMs no tienen efecto beneficioso sobre la atrofia vaginal.





Organon Mexicana SA de CV

Hueso

Los efectos de LIVIAL sobre el hueso están mediados por el receptor de estrógenos. Dos estudios fundamentales y 11 estudios complementarios, que incluyeron un total de 1892 mujeres posmenopáusicas, revelan que el tratamiento con LIVIAL durante 6 meses a 8 años aumenta la densidad mineral ósea de la columna y de la cadera, e induce cambios relacionados en los parámetros bioquímicos óseos. Durante el tratamiento con LIVIAL, la resorción ósea disminuye en mayor grado que la formación ósea. Por lo tanto, los efectos de LIVIAL sobre la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas son comparables a los observados con la THR convencional y los SERMs.

Otros efectos favorables

Hay indicios de que LIVIAL tiene efectos favorables sobre el estado de ánimo y la libido. En pacientes tratadas con análogos de la GnRH, LIVIAL es efectivo para reducir los síntomas vasomotores y la pérdida ósea.

Endometrio

En el endometrio, la tibolona y su metabolito estrogénico 3α -OH-tibolona se convierten en el isómero Δ^4 tibolona de actividad progestagénico/androgénico, el cual previene la actividad estrogénica en este tejido. Esto explica porqué LIVIAL no estimula el endometrio y porqué no se requiere la administración complementaria de un progestágeno. Por lo tanto, a diferencia de la THR secuencial, no se produce sangrado por deprivación. Además, la incidencia de sangrado vaginal con LIVIAL es significativamente menor que con la THR combinada continua.

Mama

Los datos *in vitro* indican que la tibolona inhibe la enzima sulfatasa, con lo cual disminuyen los niveles de estrógenos activos en el tejido mamario. Esto puede explicar porqué en los estudios clínicos la incidencia de dolor de mamas es significativamente más baja y la densidad mamográfica no aumenta en mujeres tratadas con LIVIAL en comparación con la THR convencional.

Sistema cardiovascular

Los estudios clínicos revelan que el tratamiento con LIVIAL provoca una disminución de las concentraciones en plasma de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos totales y lipoproteína (a), mientras que la concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) no cambia. A pesar de la disminución en los niveles circulantes de colesterol HDL, la función del HDL en el transporte inverso de colesterol no se altera durante el tratamiento con LIVIAL. Además, LIVIAL tiene efectos profibrinolíticos sobre los parámetros hemostáticos. Finalmente, en estudios controlados con placebo, los riesgos relativos para eventos arteriales o venosos en usuarias de LIVIAL no aumentaron en comparación con las tratadas con placebo.

Farmacocinética:

Después de la administración oral, tibolona se absorbe de manera rápida y completa. Debido al rápido metabolismo, los niveles plasmáticos de tibolona son muy bajos. Asimismo, los niveles plasmáticos del isómero Δ^4 de tibolona también son muy bajos. Los niveles plasmáticos máximos de los metabolitos 3α -OH y 3β -OH son más elevados y se alcanzan después de 1 a 1.5 horas, su vida media de eliminación es de aproximadamente 7 horas y no se observa acumulación.

La tibolona se excreta principalmente en la forma de metabolitos conjugados (en su mayor parte sulfatados). Parte del compuesto administrado se excreta en la orina, pero en su mayoría se elimina a través de las heces. El consumo de alimentos no tiene efectos significativos sobre el grado de absorción.





Organon Mexicana SA de CV

Se halló que los parámetros fármaco-cinéticos para la tibolona y sus metabolitos son independientes de la función renal

6. CONTRAINDICACIONES:

LIVIAL no deberá ser usado en presencia de ninguna de las siguientes condiciones:

Si alguna de estas condiciones ocurre durante el uso de LIVIAL, el tratamiento deberá ser interrumpido inmediatamente.

- Embarazo y lactancia.
- Conocimiento o sospecha de condiciones malignas que son influenciadas por los esteroides sexuales, en especial cáncer de mama y cáncer de endometrio.
- Trombosis de venas profundas activa, trastornos tromboembólicos o antecedentes documentados de estas condiciones.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Trastornos hepáticos severos.
- Hipersensibilidad conocida a la lactosa.
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los otros componentes de LIVIAL.

7. PRECAUCIONES GENERALES:

LIVIAL no debe ser usado como método anticonceptivo.

Los estudios han sugerido que el tratamiento con THR convencional o con Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógeno (SERMs) está asociado con un aumento de 2-3 veces en el riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir trombosis de venas profundas o embolismo pulmonar. Aunque no se dispone de datos epidemiológicos para LIVIAL, hay indicios de que puede ser diferente de la THR convencional y de los SERMs en relación con el riesgo de TEV, presumiblemente debido a sus acciones progestagénicas/androgénicas. LIVIAL tiene efectos profibrinolíticos sobre los parámetros hemostáticos, y en estudios controlados con placebo, el riesgo relativo de TEV en las mujeres tratadas con LIVIAL no aumentó en comparación con las que recibían placebo. Sin embargo, aún se desconocen las implicaciones clínicas de estos hallazgos. Por lo tanto, al igual que con la THR y los SERMs, deberá considerarse la relación riesgo / beneficio junto con la paciente cuando se prescribe LIVIAL a mujeres con factor de riesgo para TEV (por ejemplo, antecedentes personales o familiares de TEV y obesidad severa). El riesgo de TEV puede aumentar transitoriamente por inmovilización prolongada, traumatismo mayor o cirugía mayor. Como en todo paciente postoperatorio, debe prestarse rigurosa atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV después de la cirugía. Cuando es probable la inmovilización prolongada después de cirugía electiva, en especial cirugía abdominal o cirugía ortopédica de los miembros inferiores, deberá considerarse suspender transitoriamente la administración de LIVIAL 4 semanas antes de la cirugía. Si se desarrolla TEV durante el tratamiento con LIVIAL, la medicación deberá ser discontinuada.

Los estudios epidemiológicos indicaron un aumento pequeño o moderado en la probabilidad de cáncer de mama en mujeres tratadas actual o recientemente con THR convencional. Tanto los datos *in vitro* como los clínicos sugieren que tibolona, el componente activo de LIVIAL, tiene efectos diferentes sobre el tejido mamario en comparación con la THR. Aún se desconocen las implicaciones clínicas de estos hallazgos. Por lo tanto, al igual que con la THR convencional, deberá evaluarse la relación riesgo / beneficio junto con la paciente cuando se prescribe LIVIAL.





Organon Mexicana SA de CV

Deberán realizarse exámenes mamarios regulares y, cuando corresponda, mamografías, en especial en mujeres con factores de riesgo para cáncer de mama.

- Deberá considerarse la relación riesgo / beneficio cuando existe enfermedad hepática o antecedentes de ella. El tratamiento deberá ser descontinuado si los resultados de las pruebas de la función hepática se vuelven anormales o si se observa ictericia colestática
- Dentro de los tres primeros meses de tratamiento, muy pocas mujeres pueden experimentar sangrado o manchado vaginal, probablemente debido a los efectos residuales de estrógenos endógenos o exógenos. El sangrado o el manchado persistente que se inicie después de tres meses de tratamiento deberá ser evaluado adecuadamente; sin embargo, en la mayoría de los casos no se halla una causa aparente para el sangrado.
- Al igual que con todos los esteroides con actividad hormonal, se recomienda el examen médico anual.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria. Se desconoce que LIVIAL tenga efectos sobre el estado de alerta y la concentración.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

No existen datos adecuados sobre el uso de LIVIAL en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Debido a que se desconoce el riesgo potencial en humanos, LIVIAL está contraindicado durante el embarazo y la lactancia

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Este punto describe los efectos no deseados que se registraron en 16 estudios controlados con placebo en 1463 mujeres que recibieron dosis terapéuticas de tibolona y 855 mujeres que recibieron placebo. La duración del tratamiento en estos estudios osciló entre 2 y 24 meses. Los efectos no deseados que ocurrieron con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico durante el tratamiento con tibolona que durante la administración de placebo y fueron comunes (entre 1-10%): sangrado o manchado vaginal, leucorrea, dolor abdominal, aumento de peso, dolor de mamas, hipertrichosis, prurito genital, moniliasis genital, vaginitis (presentados en orden de frecuencia decreciente). La amnesia fue un efecto no deseado no común (entre 0,1-1%). De estos efectos no deseados, sangrado o manchado vaginal, dolor abdominal y dolor de mamas ocurrieron principalmente durante los primeros meses de tratamiento y luego disminuyeron.

Durante el uso en el mercado se observaron estos efectos no deseados así como cefalea, edema y mareos. Sin embargo, en los ensayos clínicos, no se observó que estos últimos efectos ocurrieran con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico durante el tratamiento con tibolona que durante la administración de placebo, lo cual sugiere que estos eventos no están relacionados con la tibolona.

Se ha informado hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en mujeres tratadas con tibolona, aunque no se ha establecido una relación causal

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:

Debido a que LIVIAL puede aumentar la actividad fibrinolítica de la sangre, puede intensificar el efecto de los anticoagulantes, el cual fue demostrado con la administración de warfarina. Por lo tanto, deberá controlarse el uso simultáneo de LIVIAL y warfarina y la dosis de warfarina deberá ajustarse de manera apropiada.

Los estudios *in vitro* revelaron que la interacción de la tibolona con las enzimas del citocromo P₄₅₀ sólo es mínima. Por lo tanto, no es probable que LIVIAL desempeñe un papel inhibitorio relevante





Organon Mexicana SA de CV

sobre las enzimas del citocromo P₄₅₀, ni que otras drogas conocidas por interactuar con las enzimas del citocromo P₄₅₀ influyan sobre LIVIAL.

No se ha evaluado el uso concomitante de LIVIAL y THR convencional y, por lo tanto, no está recomendado.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

Las pruebas de coagulación pueden modificarse debido a la mayor actividad fibrinolítica sanguínea.

12. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

No se tienen datos sobre posibles efectos carcinogénicos. En estudios realizados en animales, la tibolona tuvo actividades antifertilidad y de toxicidad embrionaria en virtud de sus propiedades hormonales. La tibolona no fue teratogénica en ratones y ratas. Se observó potencial teratogénico en conejos con dosis casi abortivas.

13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis es de una tableta al día. Las tabletas deben deglutirse con un poco de agua u otro líquido, de preferencia a la misma hora del día. No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianas. El alivio de los síntomas ocurre en pocas semanas, pero los resultados óptimos se obtienen cuando el tratamiento se continúa cuando menos por tres meses. Para la prevención de osteoporosis se requiere tratamiento a largo plazo. A la dosis recomendada, no existen restricciones para la duración del tratamiento con LIVIAL.

Elección del tratamiento:

Cuando se determina la elección de LIVIAL u otro tratamiento para una mujer posmenopáusicas, debe considerarse lo siguiente: las indicaciones terapéuticas, la aceptabilidad de sangrados vaginales; posibles problemas en el estado de ánimo o la libido; los efectos sobre el tejido mamario y otros riesgos y beneficios.

Inicio del tratamiento con LIVIAL

Las mujeres que tienen menopausia natural deben iniciar el tratamiento con LIVIAL por lo menos 12 meses después de su último periodo menstrual natural. Si se toma LIVIAL antes de este período, pueden ocurrir sangrados o manchados irregulares. En el caso de menopausia artificial (quirúrgica o química) es posible comenzar el tratamiento con LIVIAL de inmediato.

Cambio a partir de terapia hormonal de reemplazo convencional (THR)

En mujeres que tienen útero y cambian de una preparación que contiene solo estrógeno, debe inducirse un sangrado con progestágenos por privación antes de iniciar LIVIAL. Si cambia de una preparación de THR secuencial, el tratamiento con LIVIAL debe iniciarse después de haber finalizado el sangrado por privación. Si el cambio es a partir de una preparación de THR combinada continua, el tratamiento puede iniciarse en cualquier momento. Si el sangrado vaginal anormal es la razón para cambiar de una THR convencional, se aconseja investigar la causa del sangrado antes de iniciar el tratamiento con LIVIAL.

Olvido de tabletas

En caso de no haber tomado una tableta es indispensable tomarla tan pronto como sea posible, si el retraso es de más de 12 hrs., en este caso, habrá de saltarse la dosis olvidada y la siguiente se tomará a la hora habitual.

Vía de administración: Oral





Organon Mexicana SA de CV

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:

La toxicidad aguda de la tibolona en animales es muy baja. Por lo tanto, no se espera que ocurran síntomas tóxicos, incluso cuando se toman muchas tabletas al mismo tiempo. En casos de sobredosis aguda, es posible que se presenten náusea, vómito y sangrado vaginal. No se conoce algún antídoto específico. Puede administrarse tratamiento sintomático en caso de ser necesario.

15. PRESENTACIÓN:

Caja con 30 tabletas.

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C y en lugar seco. Protéjase de la luz.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Su venta requiere receta médica

No se deje al alcance de los niños

Dosis: La que el médico señale

No se use en el embarazo y la lactancia

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Organon Mexicana, S. A. de C.V.

Calzada de Camarones No.134, 02870

México D. F.

Tel. 5-354 1022 y 01-800 714 7661

19. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Registro No.: 422M93 SSA IV

IPP-A: IEAR-03361201222/RM2003

SmPC Estándar de Organon RA 1850 OS S1 (REF 1.0)

NL00279698

